

*STRATÉGIE « TREAT TO TARGET »
DANS LA POLYARTHRITE
RHUMATOÏDE*

PR ISABELLE CHARY-VALCKENAERE
RHUMATOLOGIE – CHU NANCY





STRATÉGIE TREAT TO TARGET (T2T)

- Concept de stratégie thérapeutique dont le principe est d'atteindre l'objectif optimal prédéfini
- Cet objectif correspond le plus souvent à un seuil, soit d'une variable biologique, soit d'un index composite témoignant du contrôle de la maladie ou de ses marqueurs d'activité.

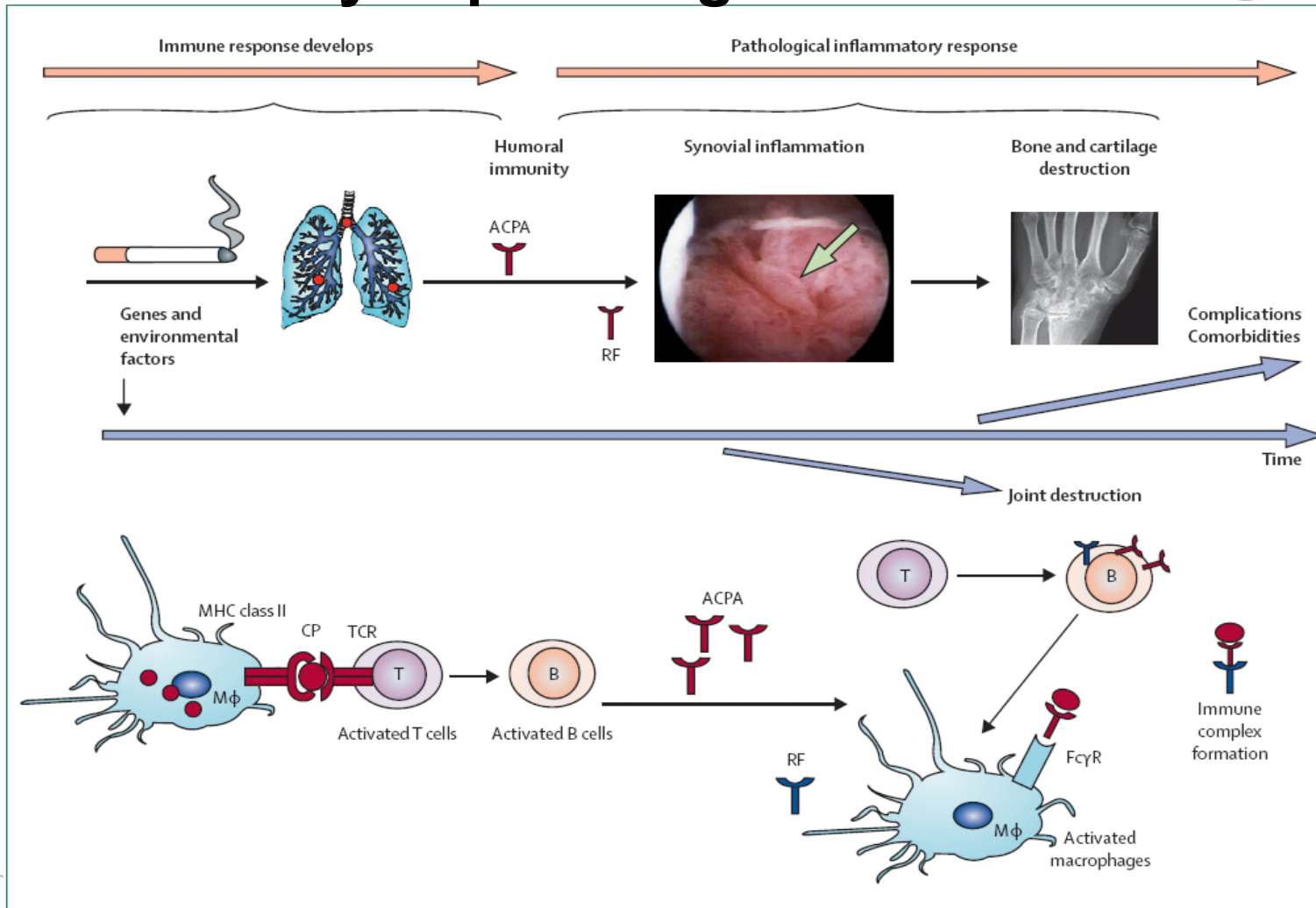
ex: glycémie dans le diabète, TA dans l'HTA...



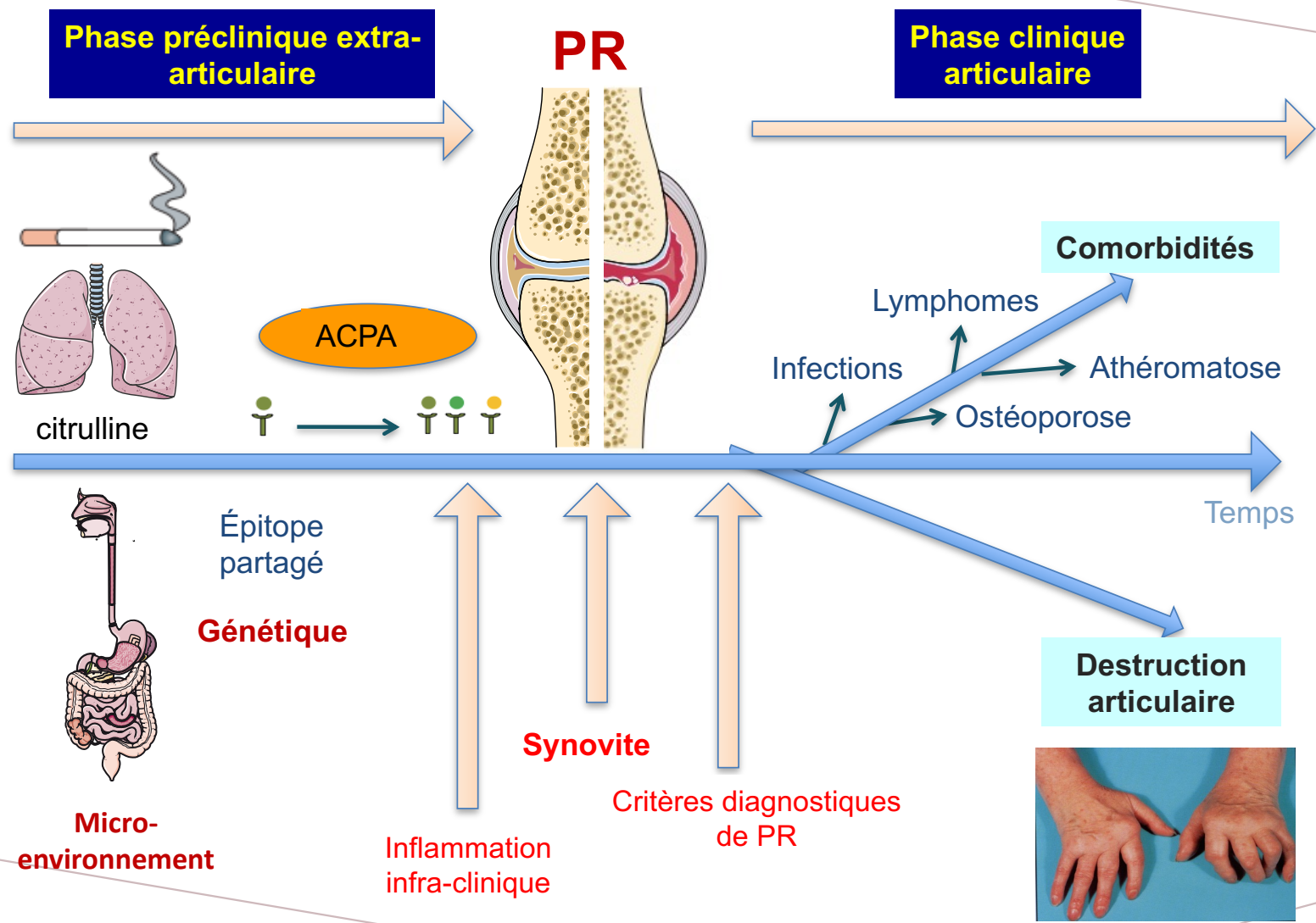
PRÉREQUIS DU T2T

- Lien plausible entre la cible et l'objectif thérapeutique
- le fait d'atteindre et de maintenir l'objectif est associé à une meilleure évolution à long terme, avec de potentielles retombées médico-économiques.
- hiérarchie des différentes options de l'arsenal thérapeutique afin de proposer des niveaux d'intensification progressive du traitement tant que la cible n'est pas atteinte
- le fait d'atteindre la cible doit amener à alléger la thérapeutique

Physiopathologie de la PR



(L. Klareskog et al. Lancet 2009;373:659-72)

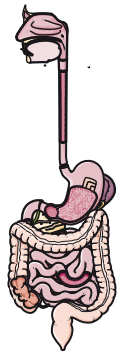
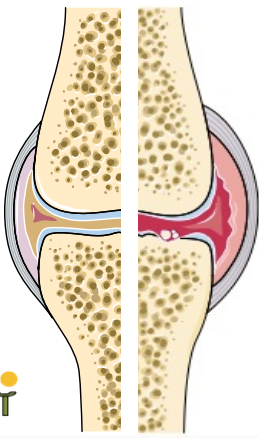
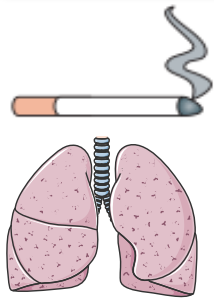


Phase préclinique extra-articulaire

Phase clinique articulaire

Comorbidités

Destruction articulaire



ACPA



Épitope partagé

Génétique

Micro-environnement

Synovite

Inflammation infra-clinique

Critères diagnostiques de PR

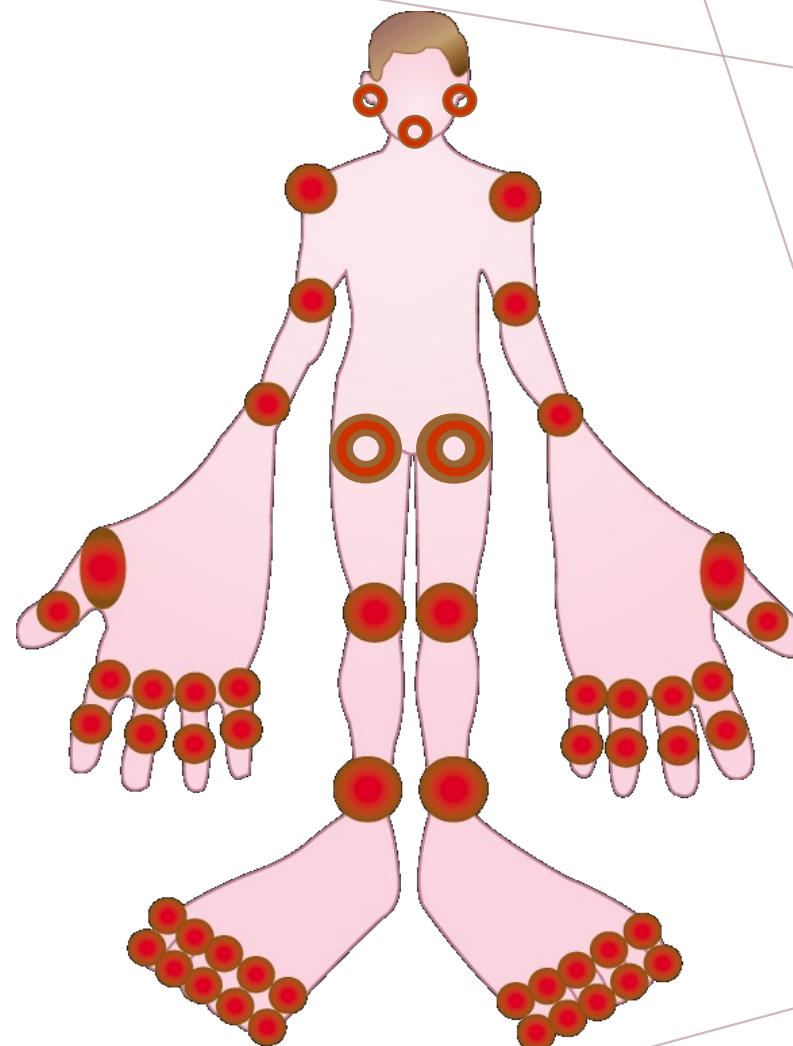
PR: SIGNES ET SYMPTÔMES

- **Douleurs**: articulaires, inflammatoires, bilatérales, symétriques
- **Gonflement**: articulations périphériques (2^e et 3^e doigts++)
- **Raideur matinale**: « dérouillage »
- Signes généraux: fatigue, malaise, fièvre, perte de poids

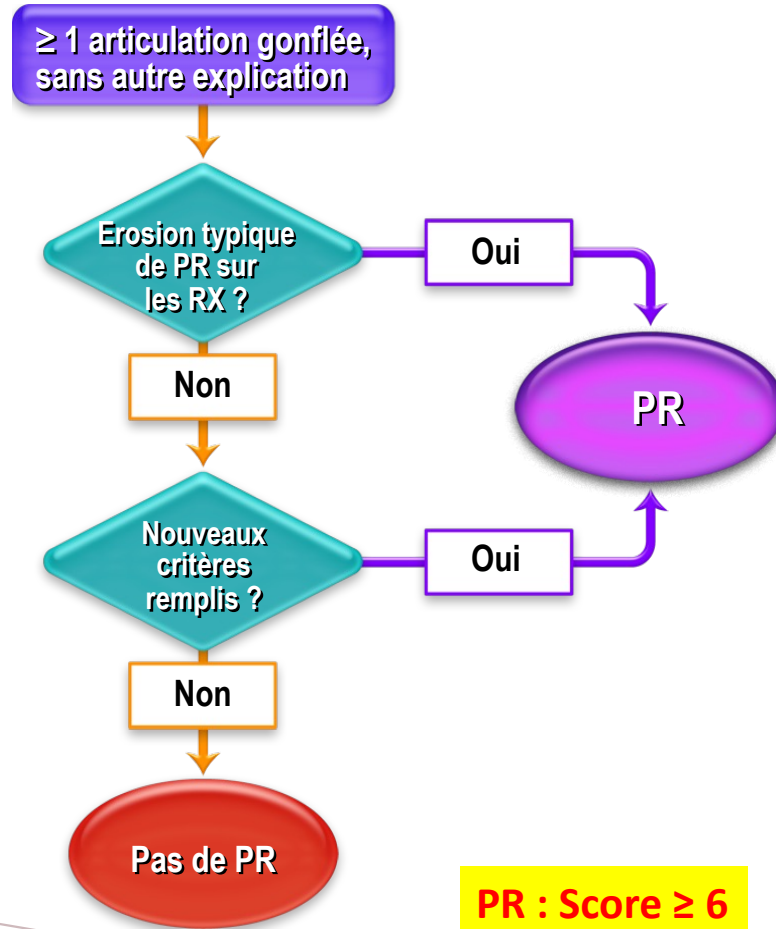




Nb d'articulations douloureuses
Nb d'articulation gonflées



CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE PR ACR/EULAR 2010



Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4-10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
> 10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
FR négatif ET ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 x normale) OU ACPA faiblement positif (1 à 3 x normale)	2
FR fortement positif (> 3 x normale) OU ACPA fortement positif (> 3 x normale)	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
CRP normale ET VS normale	0
CRP anormale OU VS anormale	1

DE LA RADIOGRAPHIE À L'ÉCHOGRAPHIE/IRM

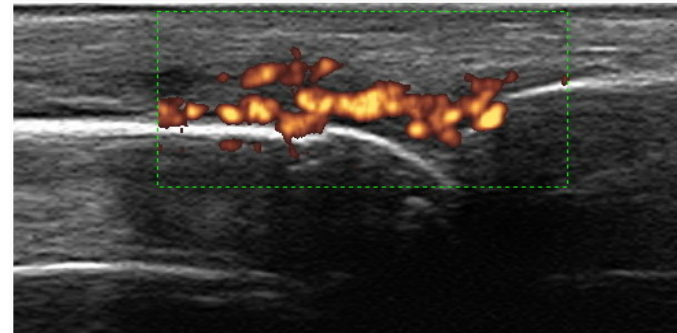
- Rechercher des lésions spécifiques

- **Inflammatoires:**

- Synovite
- Ténosynovite

- **Structurales:**

- Érosion



QU'EST-CE QU'UNE PR ACTIVE?

- **Evaluation clinico-biologique**
- **Scores composites**
- **Le DAS (Disease Activity Score)**

Critères

Nombre d'articulations gonflées

Impact fonctionnel

Douleur globale

Nombre d'articulations douloureuses

Évaluation radiographique

Appréciation globale du patient

Protéines de l'inflammation

Appréciation globale du médecin

QU'EST-CE QU'UNE PR ACTIVE?

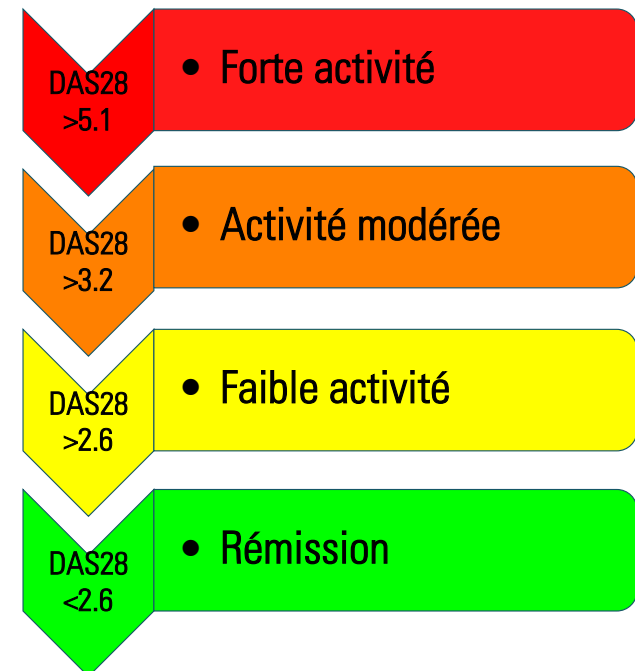
Score d'activité de la maladie

= Disease Activity Score: DAS28

The screenshot shows the DAS28 questionnaire interface with four main sections:

- 1 Articulations Douloureuses**: A diagram of a human figure with red dots on the joints. Below it, a hand diagram with red dots on the fingers. A label "Nombre:" is followed by an empty input box. The text "sur 28" is at the bottom right.
- 2 Articulations Gonflées**: A diagram of a human figure with blue dots on the joints. Below it, a hand diagram with blue dots on the fingers. A label "Nombre:" is followed by an empty input box. The text "sur 28" is at the bottom right.
- 3 Question: Quelle Activité a eu votre PR durant les 7 derniers jours ?**: A horizontal slider scale from 0 to 100 (en mm). The left end is labeled "MA PR EST INACTIVE" and the right end is labeled "Plus Forte Activité POSSIBLE". A blue slider marker is positioned at approximately 25%.
- 4 Valeur de la CRP (ou Proteine C Reactive):** An empty input box followed by "(mg/l)".

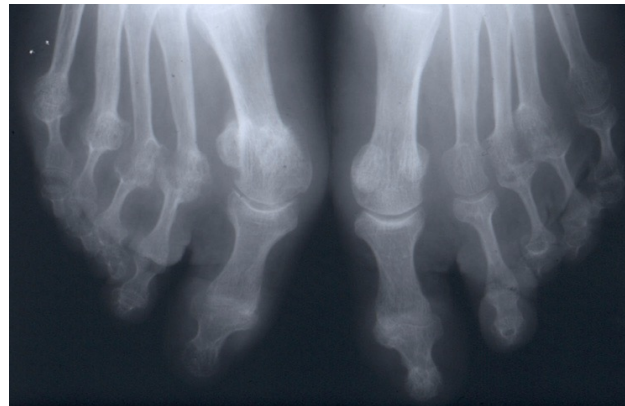
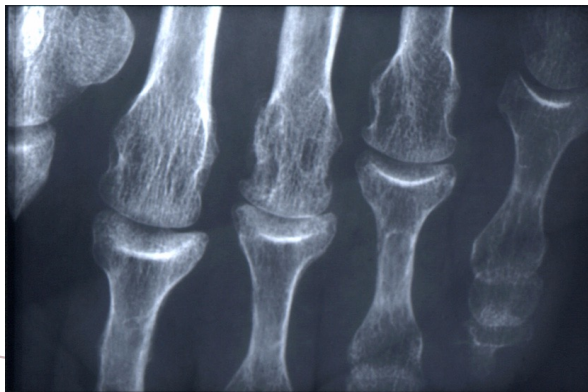
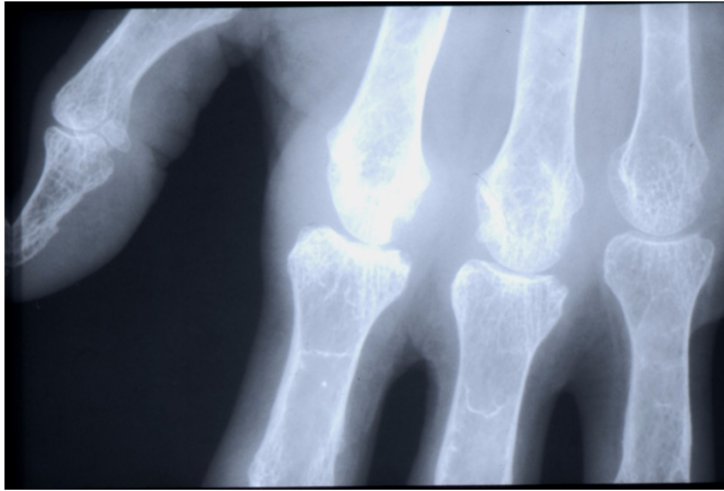
At the bottom, there is a summary line: "DAS 28 avec CRP - Score d'Activité à 4 variables -->" followed by an empty input box. Below that, a legend states: "La Maladie est - Active si DAS > 5,1 - de faible Activité si DAS < 3,2 - en remission si DAS < 2,6".



Qu'est-ce qu'une PR sévère?



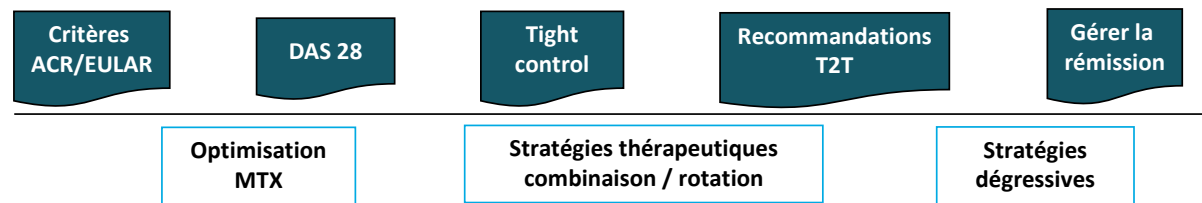
Lésions structurales



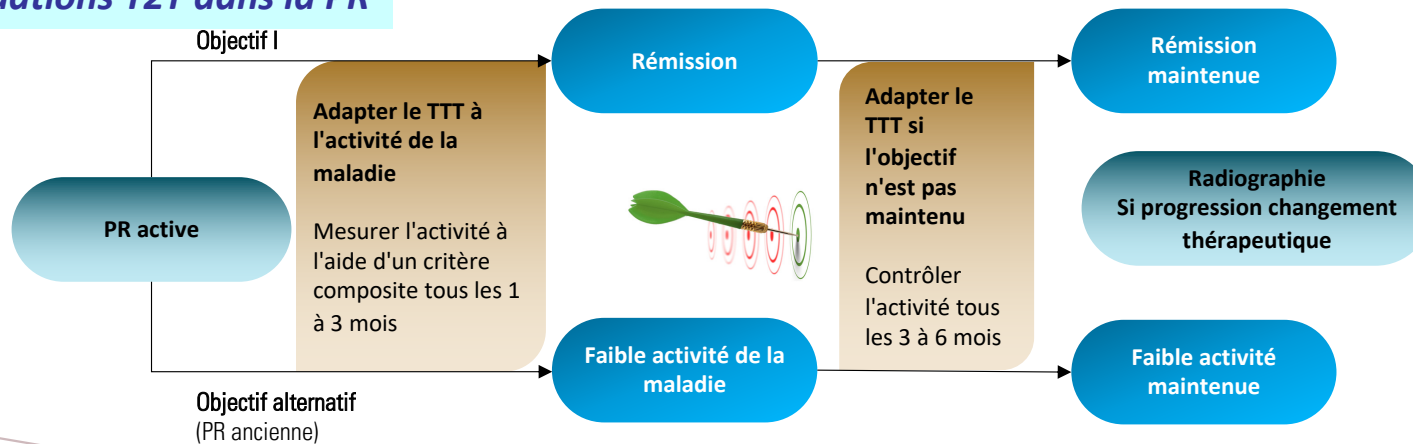
PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA PRISE EN CHARGE D'UNE PR



Les outils indispensables

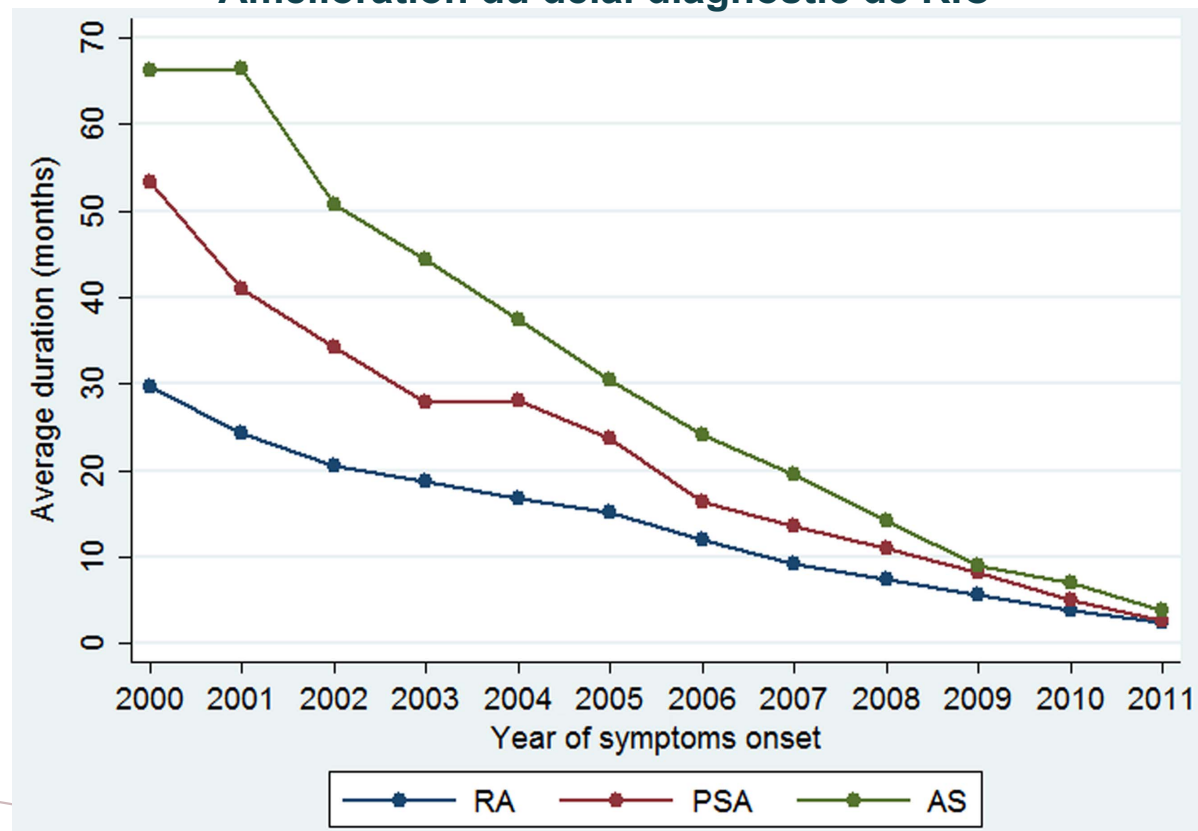


Recommandations T2T dans la PR



À LA CONQUÊTE DU DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE PR

Amélioration du délai diagnostic de RIC



Sørensen J, et al. *Ann Rheum Dis* 2014;0:1-7.

4 500 avant J.-C. : des fouilles archéologiques dans le Tennessee mettent au jour des traces de la présence d'arthrite à cette époque

1600 : la PR est très très rare avant les années 1600

1859 : Sir Alfred Garrod invente le terme « polyarthrite rhumatoïde » / première référence à la PR dans la littérature médicale



1895 : mise au point des rayons X

1907 : mise au point de la pince chirurgicale

1577 - 1639 : le peintre flamand Pierre Paul Rubens pourrait avoir souffert d'arthrite



1800 : reconnaissance officielle de la description de la PR, fournie par le docteur Augustin Jacob Landré-Beauvais



1892 : Renoir (1841 - 1919) est victime de sa première attaque de PR

1897 : début de la commercialisation par Bayer de l'acide acétylsalicylique (aspirine) pour le traitement de la douleur et des troubles rhumatismaux

1931 : mise au point de l'articulation coxofémorale artificielle de la hanche



1936 : Paul Klee (1879 - 1940) est atteint de sclérodémie

1939 : Sir McFarlane Burnet découvre que l'auto-immunité entraîne différentes formes d'arthrite



1948 : les docteurs Philip Hench et E.C. Kendall découvrent que les hormones stéroïdes peuvent agir comme anti-inflammatoires / l'anticorps, le facteur rhumatoïde, est isolé chez les personnes atteintes d'arthrite et le test diagnostic Rose-Waaler est mis au point

1955 : début de l'utilisation de la prednisone comme traitement

1953 : Outterbridge (1933 à aujourd'hui) reçoit un diagnostic de PR

1929 : début du traitement de la douleur musculaire par injections de sel d'or



1935 : début des symptômes de PR de Raoul Dufy (1877 - 1953)

1938 : le remplacement total de la hanche est réalisé pour la première fois

1941 : la PR est officiellement reconnue comme un trouble distinct par la American Rheumatism Association

1950 : la cortisone est utilisée pour traiter la PR. Raoul Dufy participe à un essai clinique sur la cortisone

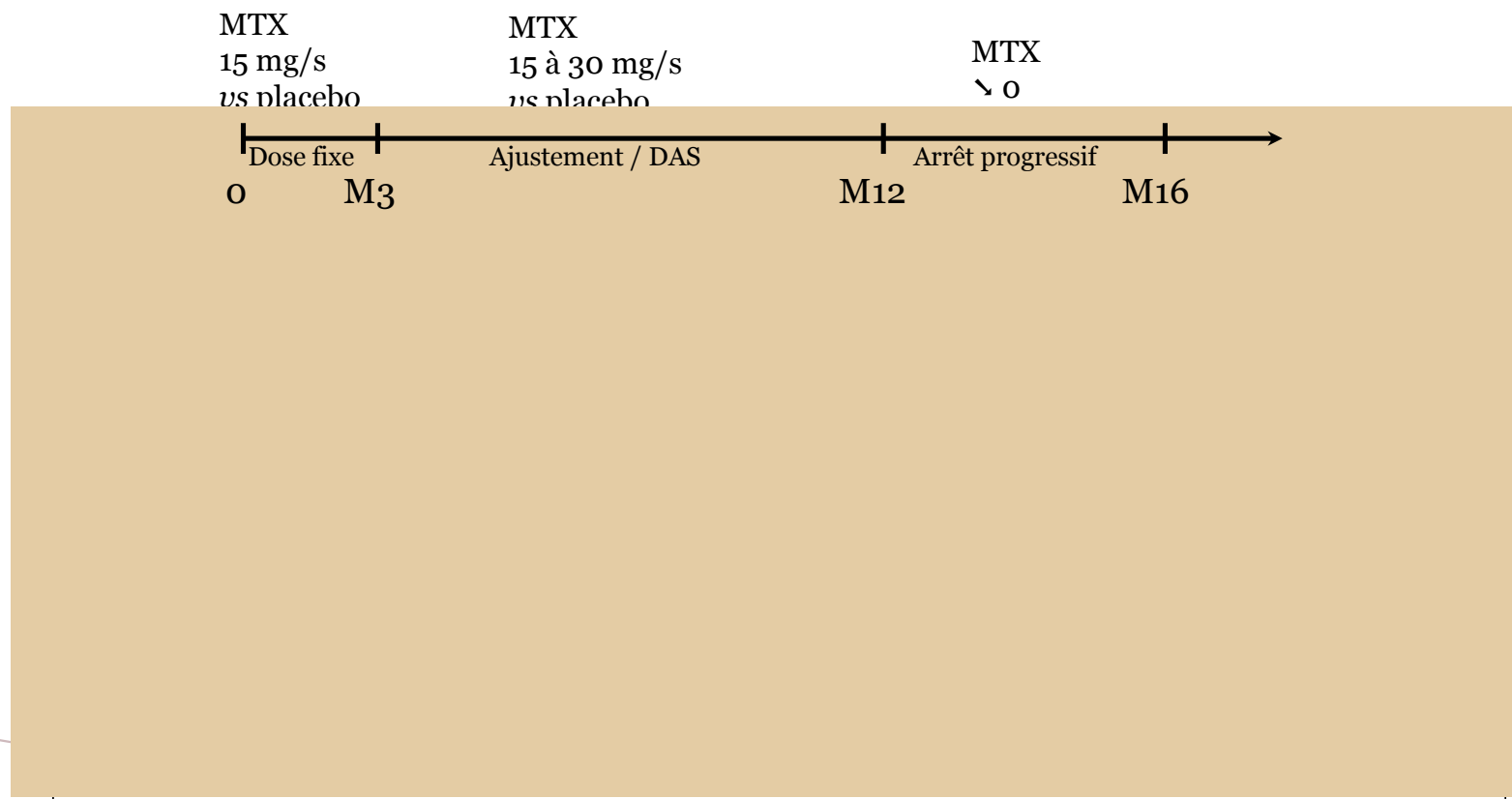


1988 : l'Administration des aliments et drogues des États-Unis approuve la méthotrexate dans le traitement de la PR

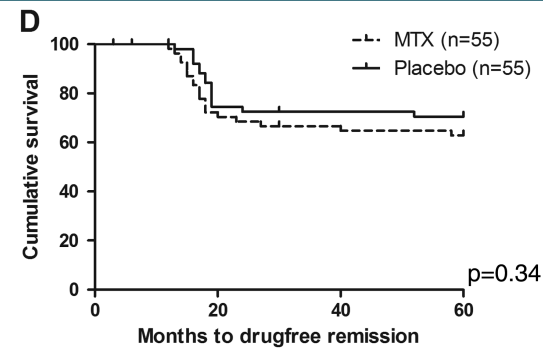
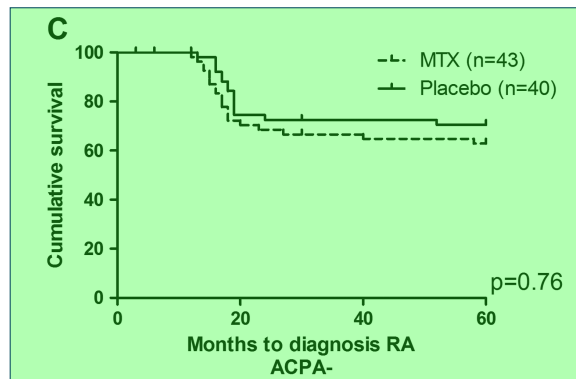
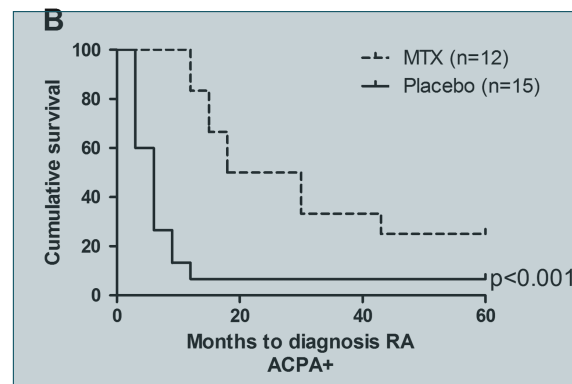
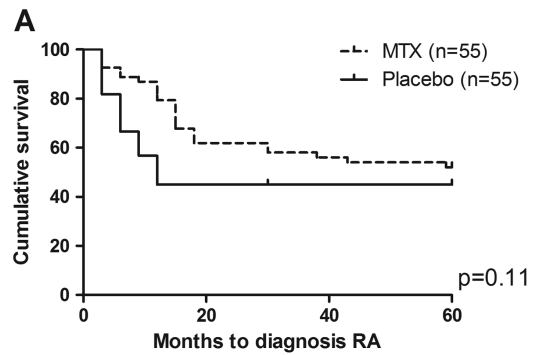
1998 : début de l'utilisation de biologiques dans le traitement de la PR

INTÉRÊT D'UN TRAITEMENT PRÉCOCE ET DU "TIGHT CONTROL"

PROMPT Study : PRObable rheumatoid arthritis, Methotrexate versus Placebo Treatment



ÉTUDE PROMPT : SUIVI À 5 ANS



van Aken J, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:396–400

LES ARRÊTS DU MTX POUR EFFETS INDÉSIRABLES SONT FRÉQUENTS

- Revue de la littérature sur la tolérance du MTX

Evènements indésirables et arrêt du MTX chez les patients atteints de PR :
résultats poolés de 21 études prospectives (niveau de preuve 2b)

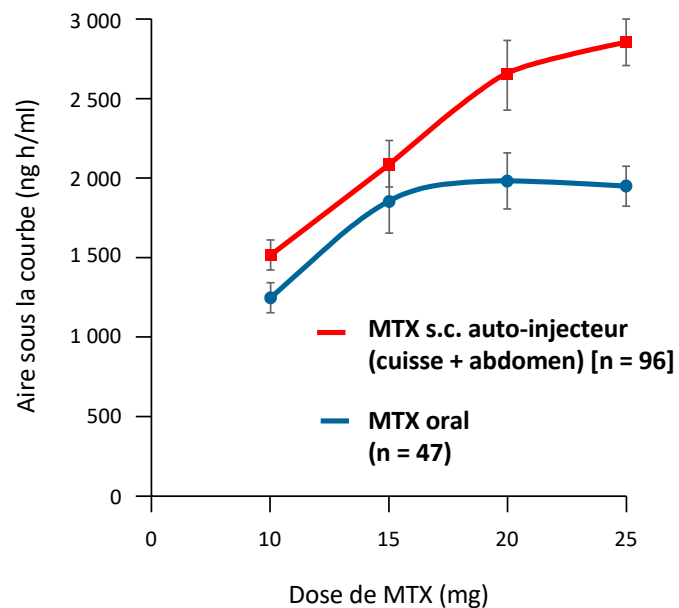
	Patients	Dose moyenne de MTX (mg/sem.)	Durée moyenne de MTX (mois)	Nombre d' Els	Arrêts définitifs	Gastro-intestinal	Foie	Peau/cheveux	SNC	Cytopénie	Poumon
Nombre	3463	8,8	36,5	2524	315/3007*	1065	640	309	191	179	84 (15+)
Fourchette	24-1115	4,6-18	27-132	22-475		10-257	0-122	0-111	0-58	0-27	0-28
%				72,9	10,5	30,8	18,5	8,9	5,5	5,2	2,4 (0,43)†

Nombre total de patients avec données sur l'arrêt définitif de MTX dans les études.

Gastrointestinal (GI): stomatitis, ulcer, abdominal pain, GI bleed, dyspepsia, nausea, vomiting, diarrhoea, weigh loss, appetite loss; liver toxicity: increase of aspartate aminotransferase and/or alanine aminotransferase upper limit of normal; skin/hair: ulcer, pruritis, skin rash, alopecia, skin itching, moon face, eczema; central nervous system: headache, depression, blurred vision, transient ischemic attack, stroke, vertigo, lethargy, malaise, fatigue; cytopenia: haemoglobin decreased >2 gm/dl or platelets <150 000/mm³, white blood cells <3500/mm³; lung: MTX pneumonitis (†), pulmonary dysfunction, cough and unspecified pulmonary adverse drug reactions.

Salliot C, ARD, 2009, 68, 1100-1104

ETUDE DE LA BIODISPONIBILITÉ DU MÉTHOTREXATE PAR VOIE ORALE OU SOUS-CUTANÉE

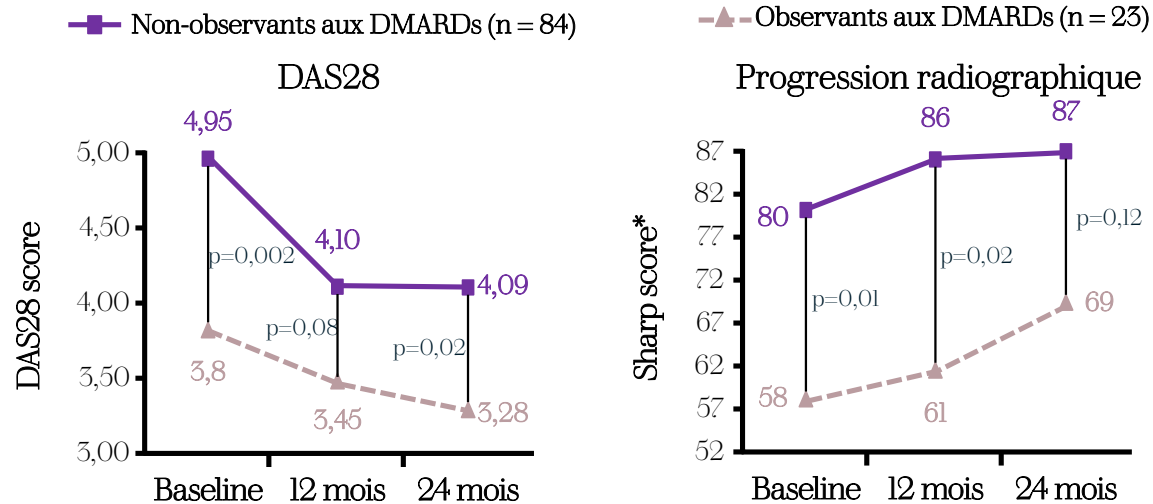


- Évaluation d'une dose fixe dans chaque groupe de patients
- Pas d'augmentation de dose par patient
- Chaque patient a reçu 1 dose de MTX sous chaque forme d'administration (orale, s.c. abdomen, s.c. cuisse)

- Voie orale : exposition systémique en plateau à partir de 15 mg/sem.
- Voie sous-cutanée : augmentation linéaire et proportionnelle à la dose. Une exposition systémique plus importante que par voie orale à partir de 15 mg/sem.

NON OBSERVANCE AUX DMARDS : QUELLES CONSÉQUENCES ?

- Etude américaine prospective sur l'observance des patients PR (n = 107)



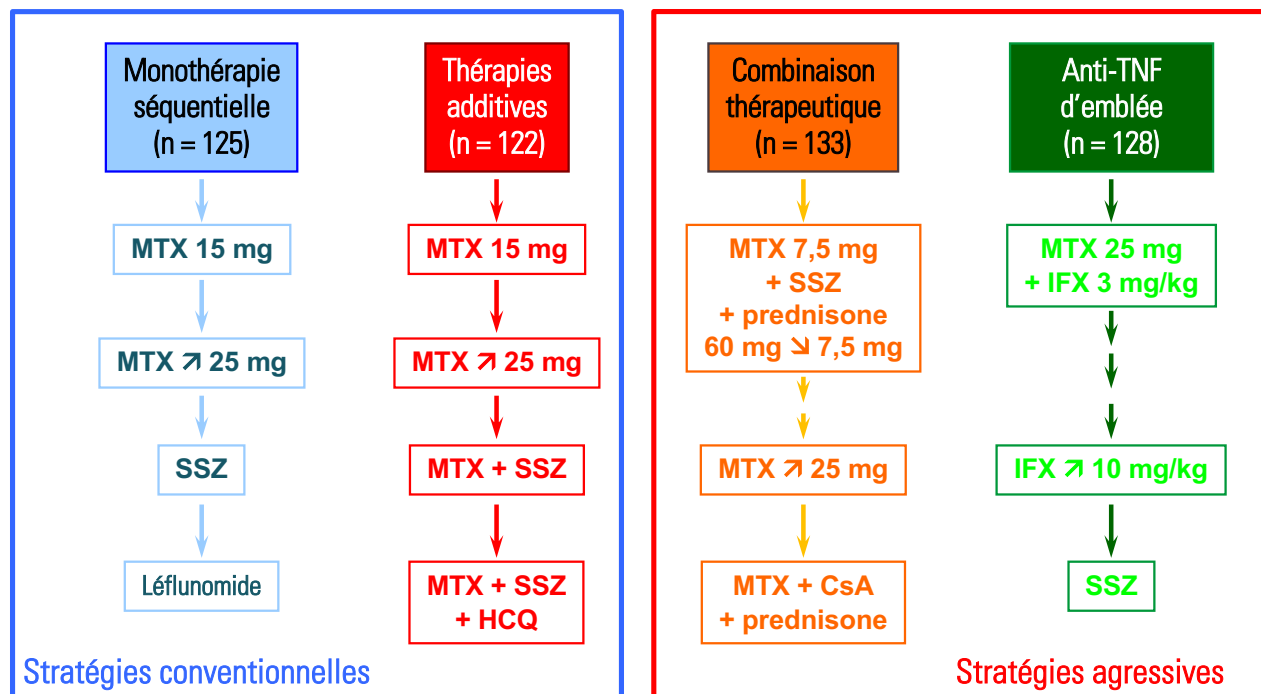
- Observance évaluée en utilisant un système électronique qui comptabilise l'ouverture du pilulier (heure et date). Elle est définie par une prise d'au moins 80 % de la dose prescrite

* van der Heijde modification

Waimann CA, et al. Arthritis Rheum 2013; 65:1421-1429.

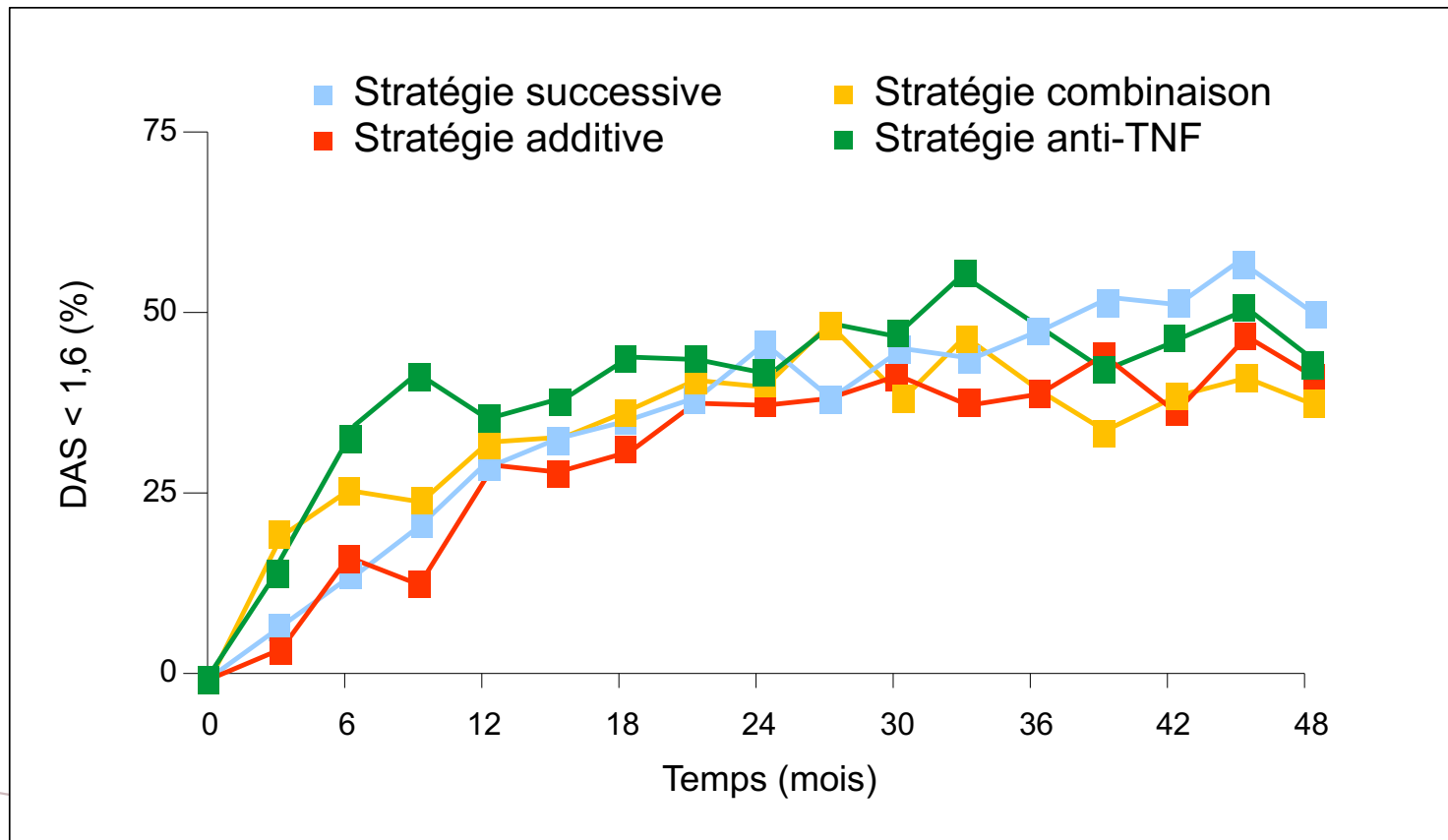
À LA RECHERCHE DE LA MEILLEURE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE (BEST STRATEGY) DANS LA PR: ÉTUDE BEST

Comparaison de 4 stratégies thérapeutiques avec même objectif: rémission DAS



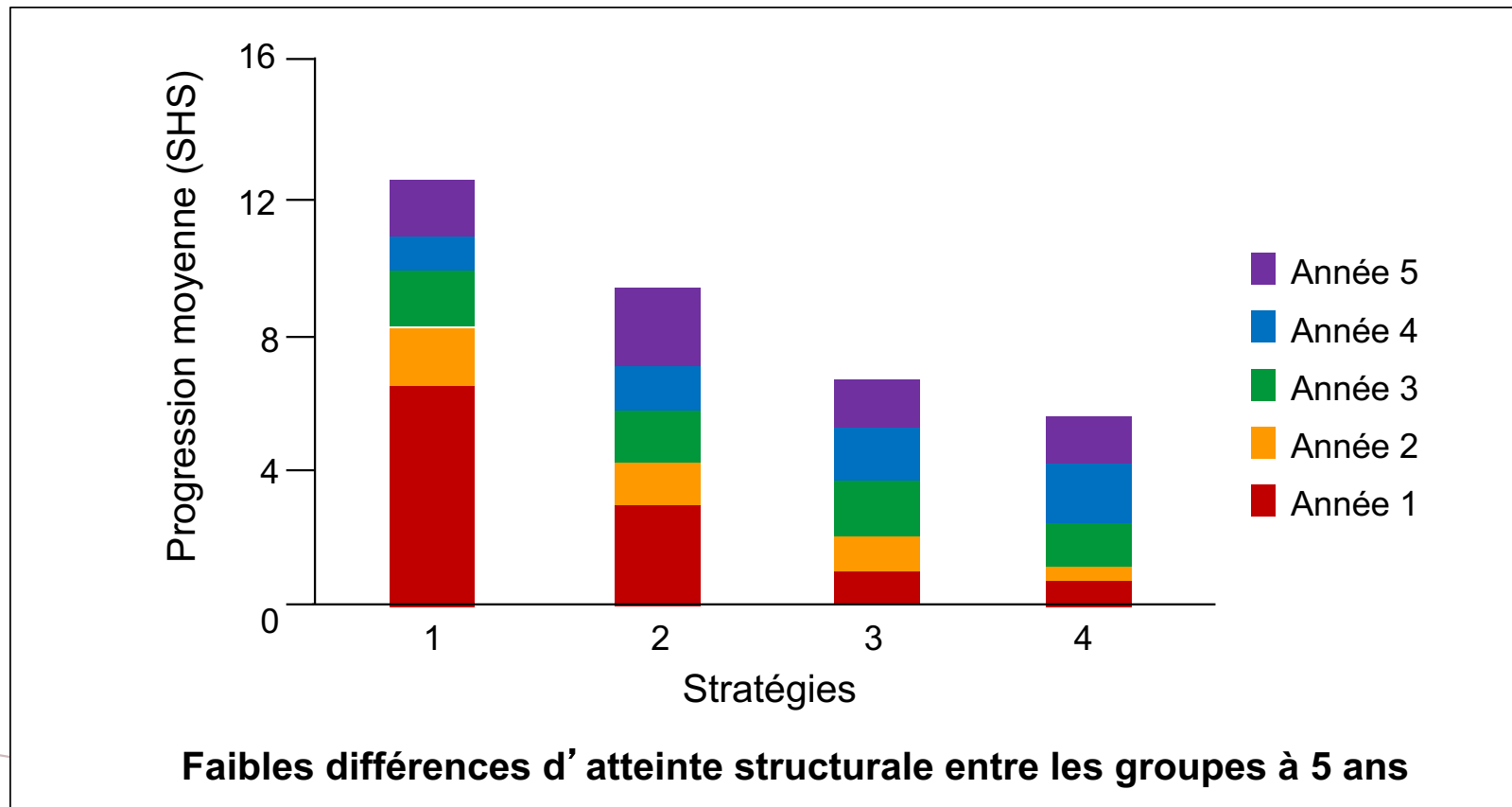
À LA RECHERCHE DE LA MEILLEURE STRATÉGIE (BEST STRATEGY) DANS LA PR: ÉTUDE BEST

Comparaison de 4 stratégies thérapeutiques avec même objectif: rémission DAS



À LA RECHERCHE DE LA MEILLEURE STRATÉGIE (BEST STRATEGY) DANS LA PR: ÉTUDE BEST

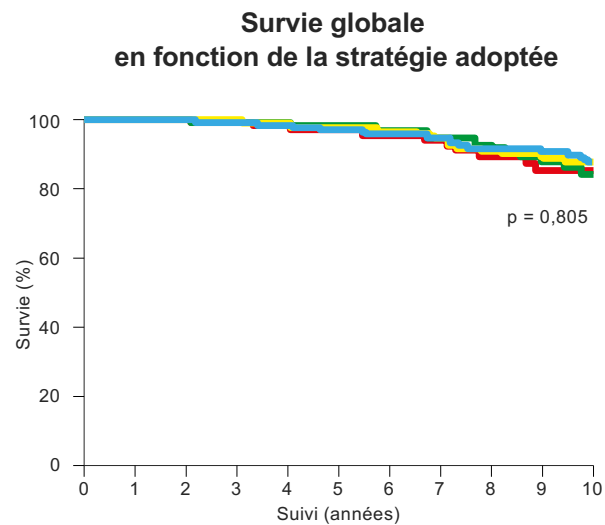
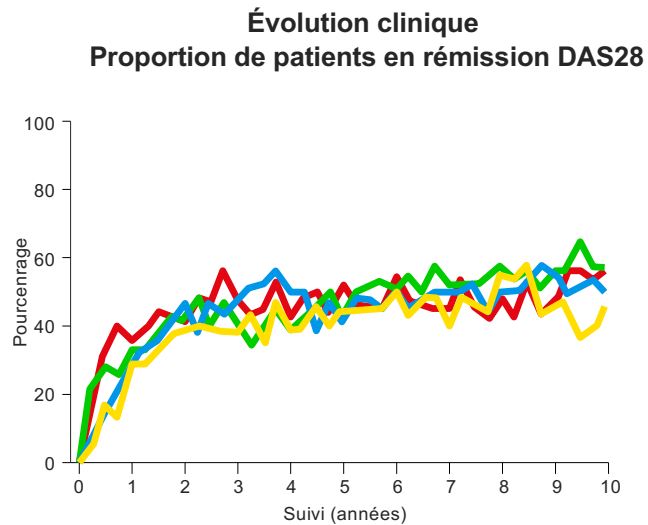
Comparaison de 4 stratégies thérapeutiques avec même objectif: rémission DAS



MORTALITÉ DANS LA PR : BÉNÉFICE DU TIGHT CONTROL DANS L'ÉTUDE BEST

Données à 10 ans de l'essai BeSt

- 508 PR récentes et actives : 195 sorties d'études à 10 ans ⇒ 72 décès (14 %)



Stratégies	SMR (IC ₉₅)
Population totale	1,16 (0,92-1,46)
Séquentielle	1,00 (0,61-1,64)
Additive (<i>step-up</i>)	1,02 (0,61-1,69)
Triple thérapie	1,30 (0,85-1,99)
Anti-TNF d'emblée	1,32 (0,85-2,04)

— Stratégie séquentielle — Stratégie initiale par triple thérapie et prednisone
— Stratégie additive (*step-up*) — Stratégie initiale par MTX et anti-TNF

UNE RÉVOLUTION ÉGALEMENT POUR LE PATIENT

- ETP
- Médecine personnalisée

